

26. ハンセン病研究センター

感染制御部

部長 阿戸 学

概要

感染制御部では、(1)らい菌・結核菌・非結核性抗酸菌により発症する疾病の病理・診断・治療・予防・薬剤感受性に関する研究業務に加えて、(2)らい菌の分離・同定・薬剤感受性試験(行政検査、2006年以降、日本でのほぼ全症例を行っている)、(3)希少、あるいは菌同定試験不能非結核性抗酸菌の分離・同定・薬剤感受性試験(依頼検査)、並びに(4)ハンセン病の社会疫学に関する研究業務を行っている。

らい菌(*Mycobacterium leprae*)に関する基礎研究においては、薬剤耐性機構および簡便な検出法に対する研究に進展が見られた。*M. leprae* は人工培地培養が現在まで実現していない。低温培養可能な細胞株を用いたらい菌の細胞内寄生機構、らい菌の DNA ジャイレースの温度感受性解析を行っている。らい菌の薬剤耐性遺伝子検査は、ヒトDNAの混在が問題となるが、次世代シーケンサーを用いた検査手法の開発を行っている。

細胞学的研究として、らい菌感染マクロファージにおけるサイトカイン産生の役割、C型レクチン受容体と抗酸菌の相互作用などの研究が行われた。

また、途上国において利用可能な簡便な *M. leprae* 検出法の開発は喫緊の課題であり、新規らい菌特異抗原を検索し、途上国において利用可能なラテラルフローテストを用いた血清診断法の開発を行っている。*M. leprae* の近縁種 *M. lepromatosis* はらい菌 PCR の標的配列を保有していないため、その鑑別法を開発し、疫学調査を行っている。同時に、らい菌遺伝子検出法・鑑別法と精度管理について標準化を進めている。さらに、血清診断のためのらい菌抗原の培養可能抗酸菌を用いた合成に成功した。現在、ザンビア、中国、ベトナム、ミャンマー、インドネシア、スリランカにおいて国際共同研究が進展している。

非結核性抗酸菌に関する基礎研究では、市販の検査で分類が不能な *M. abscessus complex* の亜種同定を可能にする PCR 法、同定不能抗酸菌の一部をなす菌種の同定、治療薬評価小動物モデルの確立、早期診断への応用に関する開発研究が進展した。

M. ulcerans によって生じる「ブルーリ潰瘍」は無痛性難治性潰瘍を特徴とする皮膚感染症である。WHO はハンセン病とブルーリ潰瘍を「Neglected Tropical Diseases」(顧みられない熱帯病)に定め、その疫学・診断・治療・予防などに精力的に活動を行っている。WHO の *M. ulcerans* 感染症対策には感染制御部が連携している。日本においては 2021 年は 2 件の登録があり、累計 77 例のブルーリ潰瘍が集積されている。また、*M. ulcerans* については感染伝播経路の探索研究として、ブルーリ潰瘍の多発地域であるガーナとコートジボワールとの共同研究を継続した。

ハンセン病に関しての社会疫学研究が進展した。ハンセン病対策の進展要因の検証に寄与することを目的として、国立感染症研究所内に「国立感染症研究所ハンセン病資料デジタルアーカイブス」(内部データベース)の作成を継続すると共に、web 公開型学術データベース「近現代ハンセン病資料アーカイブス」(<https://www.archhdjp.jp/>)の作成・公開を行い、国際ハンセン病会議資料、国内外ハンセン病学術誌、明治期のハンセン病患者の実態に関する資料、療養所の内部の様相を知る資料の公開を行った。国立療養所松丘保養園機関紙「甲田の裾」の電子化、データベース化を終了し Web 上への公開を行った。

BSL3、ABSL3 施設が稼動している第二研究棟においては、結核菌に関する研究を行っている。結核菌の培養、保存、*in vitro* での結核菌の各種解析を行うとともにマウス、サルを使用した *in vivo* における感染実験を行い、ハンセン病や結核に対する組換え BCG ワクチンに関して、組換え株の有効性・安全性の検証で進展が認められた。組換え BCG 技術を活用して COVID-19 ワクチンの開発も行っている。また、潜在性結核における免疫応答研究、結核菌異物排出トランスポーターの一分子動態解析研究などが行われた。

最後に人事であるが、2021 年 12 月 1 日付で、久保田耐主任研究官がウイルス第三部より配置換えで着任した。

業績

調査・研究

I. 抗酸菌の病原性因子と病変発症機構に関する研究

[福富康夫、阿戸学]

1. シュワン細胞を用いた末梢神経障害機構の解明

らい菌のシュワン細胞への感染がヒト末梢神経障害の誘導に深く関与しているが、その機能解析は進んでいない。らい菌の増殖には 30°C 前後が至適温度であるため、私たちは低増殖性低温性シュワン細胞株を確立した。得られたシュワン細胞は S-100、ネクチン、MHC Class I 抗原陽性であり、らい菌感染によって、MHC 抗原量の上昇を確認した。

[前田百美、田村敏生、遠藤真澄、久保田耐、阿戸学]

II. 生体防御機構とワクチン開発に関する研究

1. ハンセン病のワクチン開発に関する研究

らい菌感染細胞から培養液中に放出されるエキソソームに含まれる miRNA の網羅的解析を行い、幾つかの miRNA は非感染細胞に比べて、より多く含んでいた。ハンセン病特異的な miRNA の同定により、RNA を主体とした新しいワクチンの開発が望まれる。さらに、結核感染において乾酪壊死を伴う肉芽腫が形成される C3HeB/FeJ マウスを用いて、ハンセン病モデル動物としての可能性を検討した。マウスの footpad にらい菌を接種すると、感染数ヶ月後から接種部位にメラニンの沈着を伴う変色が確認された。

[辻村祐佑、前田百美、田村敏生、塚本裕美子、向井徹、阿戸学]

2. HSP70-MMP-II 融合蛋白質発現組換え BCG の改良

これまでの組換え BCG の研究から、シャペロン分子 HSP70 およびらい菌由来膜蛋白質 MMP-II の融合抗原を発現させた組換え BCG をワクチンとしてマウスに投与すると結核菌、らい菌の増殖を抑制することが明らかになっている。

このメカニズムを利用したワクチンを実用化につなげるために上記外来抗原を安定的に発現する組換え BCG を作製し、マウスの系でコントロール BCG とワクチン効果を比較したところ結核菌の増殖を強く抑制することが明らかになった。

[塚本裕美子、前田百美、田村敏生、辻村祐佑、宮本友司、向井徹]

3. らい菌刺激マクロファージのサイトカイン産生機構

マクロファージがらい菌や抗酸菌の LAM 等の菌体成分を認識すると TNF 産生が起こる。グラム陰性菌由来 LPS も同様な TNF 誘導活性を有し、IFN- γ の追加刺激に対しては若干の増強作用を示した。一方、らい菌や LAM による TNF 誘導において、IFN- γ による増強作用は著明であった。らい菌等で刺激を受けたマクロファージは IL-10 も同時に産生して

おり、負の制御因子としての IL-10 誘導が IFN- γ により抑制されたことに起因していると思われた。

4. らい反応時におけるハンセン病患者の血中サイトカインのモニタリング

ハンセン病患者に MDT 多剤併用療法を行うと、免疫反応が大きく関与するらい反応が起きて神経症状が悪化することがある。ベトナム社会主義共和国におけるハンセン病治療中患者の血中サイトカイン (TNF, IL-1 β , IL-10, IFN- γ の 4 種) について調べたところ、抗 PGL 抗体が陽性でらい反応を起こしている患者 (9 例) にはステロイドが処方されており、どのサイトカインも検出されなかったが、治療が終了して反応がおさまっている患者 (11 例中 10 例) では IL-10 が検出された。IL-10 が治療の指標となる可能性が示唆された。

[福富康夫、阿戸学]

5. BCG を用いた COVID-19 ワクチンの開発

SARS-CoV-2 の receptor binding domain (RBD) を分泌発現する組換え BCG の構築・解析を行った。安定分泌発現のため BCG ゲノム内へ RBD 発現ユニットを 6 種設計し構築を試み、さらに薬剤耐性マーカーの除去を行った。結果 2 種が浮遊培養にて RBD 蛋白分泌発現した。しかし、ワクチン製造に用いられる表層培養では分泌は検出できなかった。他種の抗原では表層培養により分泌が認められるため、さらなる発現ユニットの検討が必要と考えられた。

[向井徹、阿戸学、松本壮吉 (新潟大)]

III. 病原性抗酸菌症の診断および治療に関する研究

1. ハンセン病の血清診断法の開発

らい菌由来膜タンパク MMP-II を使用したハンセン病の血清診断法を用いて、ハンセン病のホットスポットが存在する、インドネシアのパプア州で患者血液を ELISA 法で調べると、OD 値が高いことが見出された。しかし統計学的に解析をするため現地の健常人血清が必要であるが収集出来ていないのが現状である。さらに、らい菌特異的な新抗原との組み合わせで、検出感度と特異度を上げる方法を検討中である。

[前田百美、向井徹、宮本友司、遠藤真澄、Hana Krismawati (NIHRD, Indonesia)、阿戸学]

2. ミャンマー連邦共和国における *M. lepromatosis* の疫学調査

もう一つのハンセン病起因菌 *M. lepromatosis* の疫学調査をミャンマー国において進めている。同国の倫理審査通過後、日本で確立したらい菌と *M. lepromatosis* の鑑別 PCR を同国

の臨床サンプルを用い検討した結果、鑑別可能であることが示された。新規患者の臨床サンプルの収集を進め、高頻度にて検出される可能性が示された。今後鑑別 PCR 法により *M. lepromatosis* の感染状況の検討を進める。

[向井徹、阿戸学、Khin SA (DMR, Myanmar)]

3. 組換え抗酸菌が生産するらい菌特異的糖脂質抗原 Phenolic glycolipid-I の解析

ハンセン病の血清診断にはらい菌特異的糖脂質抗原である Phenolic glycolipid-I (PGL-I)が応用されているが、らい菌が人工培養出来ないことなどの理由から、その供給には課題がある。本研究ではらい菌の PGL-I 生合成遺伝子を他の抗酸菌に導入し、組換えにより PGL-I を生産、取得することを試みた。構築した組換え抗酸菌より糖脂質成分を分離し、遺伝子導入により新たに生じた化合物群の MALDI-TOF MS 解析を実施した結果、その中の一つがらい菌由来の PGL-I と同一の糖鎖構造を有することが判明した。この結果は、本化合物がハンセン病の血清診断抗原として応用できる可能性を持つことを示唆するものであった。

[宮本友司、前田百美、阿戸学]

4. Nested Multiplex PCR によるらいゲノム解析

らい菌 DNA を含み、ヒト DNA が多量に混在する臨床試料から、らい菌ゲノム上の様々な領域の塩基配列情報を得るために、Nested Multiplex PCR と次世代シーケンサーを組み合わせた方法を開発した。これを用いて少菌型の 2 試料を含む 17 臨床試料を調べ、その薬剤耐性と遺伝子型別を決定した。この方法を拡張し、潜在的な薬剤耐性関連領域、およびこれまでのらい菌のゲノムシーケンスによってアミノ酸置換を伴う多型が見られる部分についてプライマーを追加して解析を行っている。

[中田登、森修一、阿戸学]

5. 皮膚に病変を作る抗酸菌の温度感受性増殖のメカニズムに関する研究

33°C を超える温度でほとんど増殖しない *M. marinum* 臨床分離株から、35°C でよく増殖する変異株を分離した。親株である臨床分離株のゲノム全塩基配列を決定した結果、6,624,057 塩基対からなっており、変異株との差異を解析した結果、検出された塩基置換の多くは、PE-PGRS ファミリーに属するタンパクや、機能不明のタンパクをコードする遺伝子上にあったが、遺伝子発現制御に関わるタンパク、細胞分割に関与するタンパクなど、菌の増殖に重要と考えられる因子をコードする遺伝子上にも変異が見られた。

[中田登、阿戸学]

6. らい菌 DNA ジャイレースの温度感受性に関する研究

らい菌の DNA ジャイレースは温度感受性を示し、これがい菌の低体温部親和性増殖の一因となっていると考えられるが、アミノ酸配列で 95% 以上一致する *M. haemophilum* の DNA ジャイレースは温度感受性を示さない。DNA ジャイレースのサブユニット A と B の遺伝子間で二つの菌のハイブリッドを作製したところ、らい菌のサブユニット A を持つものが温度感受性をしめした。さらにサブユニット A の遺伝子 *gyrA* について二つの菌の配列をモザイク状に混合し解析した結果、らい菌 *gyrA* の一部の配列が温度感受性と関係していることが示唆された。

[中田登、阿戸学]

7. らい菌遺伝子検出法および精度管理法の確立

ハンセン病の診断においてらい菌遺伝子の検出は重要な検査である。検出法さらに鑑別法として Real Time PCR, Nested PCR, LAMP 法を選択し、各手法および精度管理の標準化を図る。各種方法の確立は、様々な検査環境にある開発途上国において、状況に合致した検出法の技術移転に貢献すると考えられる。

[向井徹、前田百美、宮本友司、阿戸学]

8. 病原性抗酸菌 *M. abscessus* と *M. massiliense* および *M. bolletii* (*M. abscessus* complex, MABC) の分離・同定・薬剤感受性に関する研究

肺 MABC 症は有効な抗菌薬がほとんどない難治性の非抗酸菌症である。東アジア地域における肺 MABC 患者より分離した菌株を使用し次世代シーケンサー(NGS)による菌株情報に基づいたゲノム疫学研究を行った。その結果、日本・台湾の MABC 臨床分離株では、欧米諸国の嚢胞性線維症患者において主流であった MABC 系統のうちの一つが検出されないことや、マクロライド感受性を示す *erm*(41) T28C 変異をもった系統が主流であることが判明した。また、同一患者から繰り返し単離される *M. massiliense* 臨床分子株のゲノム情報を解析し、複数の患者で同一の菌に感染している可能性を検出する手法の開発を行った。現在、同様の手法をもちいて *M. massiliense* の院内感染事例の解析を展開中である。また、MABC 臨床分離株 148 株について、ゲノム情報とマクロライド感受性データを解析した結果、新規のマクロライド耐性変異の存在が示唆され、現在詳細な解析を行っている。

[吉田光範、深野華子、山本健太郎、宮本友司、金城武士(琉球大)、長野宏昭(沖縄中部病院)、森本耕三(複十字病院)、藤原啓司(複十字病院)、小宮幸作(大分大学)、御手洗聡(結核研究所)、周如文(台湾 CDC)、薛博仁(国立台湾大)、長谷川直樹(慶應義塾大)、阿戸学、星野仁彦]

9. 肺結核症の新規診断法の開発

結核症はツベルクリン皮内反応などで診断されてきたが、BCG 菌との交差反応などの問題点があった。最近では結核菌特異的抗原を使用するクオンティフェロン(QFT)検査や T-SPOT.TB などのインターフェロンガンマ放出アッセイ(IGRA)が臨床の場で使用されているが、現在の IGRA は新規感染と既感染を区別することはできない。そこで single cell RNA sequence の手法を用いて、活動性結核と潜在性結核の鑑別ができないか解析を行っている最中である。

[星野仁彦、吉山崇(複十字病院)、永井英明(国立病院機構東京病院)、山崎晶(大阪大)]

10. 潜在性肺結核症診断法の開発

結核菌は治療後も患者肺内に潜伏し細胞性免疫の減弱と共に再活性化し活動性結核を再燃することがある。潜在性結核症の活動性を評価する方法として、結核菌が潜伏期に発現するとされるタンパク質を使用し、患者末梢血単核球を用いたアッセイで潜在性結核の活動性を評価できないか検討中である。

[星野仁彦、永井英明(国立病院機構東京病院)、吉山崇(複十字病院)、山崎晶(大阪大)]

11. 同定不明抗酸菌の分離・同定・薬剤感受性に関する研究

抗酸菌の迅速菌種同定法として MALDI-TOF MS による同定手法が急速に普及している。BRUKER 社の MALDI Biotyper による抗酸菌同定用ライブラリーには、既知の約 200 種の抗酸菌のうち 182 菌種が収載されている。一方で、質量分析法を用いても同定不能な抗酸菌種が一定数存在することが示唆されてきた。微生物検査会社で1年間に実施された非結核性抗酸菌同定結果では、6,210 株(50 菌種)のうち 90 株(1.4%)が同定不明菌であった。それらのうち 44 株について次世代シーケンサーを用いて同定した結果、*M. avium complex* 8 株、*M. interjectum* 2 株、*M. paraense* 3 株、*M. septicum* 3 株、*M. kansasii complex* 2 株、*M. gordonae complex* 9 株と判明し、未同定株が 17 株となった。更に、*M. gordonae complex* 9 株のうち 7 株は同一種であると判断され、既に報告のある IWGMT-90018 株と 16SrRNA 遺伝子の配列が合致した。これらは全て喀痰および気管支洗浄液から分離されているため、臨床的意義のある菌種と判断し、新種の非結核性抗酸菌として提唱する予定である。

[深野華子、鹿住祐子、阿戸学、坂上伸哉(株式会社エス・アール・エル)、星野仁彦]

12. C 型レクチン受容体等の自然免疫受容体と抗酸菌の相互作用に関する研究

C 型レクチン受容体(CLR)は Toll 様受容体、Nod タンパク質などと共に宿主の自然免疫を司る構造パターン認識受容体の一つである。CLR には、抗酸菌免疫を増強する活性化型受容体と免疫を減弱させる抑制型受容体があることが判明した。抑制型受容体を発現した細胞株を使用し受容体のアンタゴニストを探索する解析を開始した。治療薬開発に結びつく可能性が考えられる。

[星野仁彦、深野華子、片野晴隆(感染病理部)、山崎晶(大阪大)]

13. 非結核性抗酸菌感染小動物の非侵襲的モニタリング法の開発

非結核性抗酸菌に対する新規治療薬開発には、動物モデルの構築が重要である。抗菌薬候補物質の小動物に対する効果判定に肺内細菌数を測定する場合は、サクリファイスして CFU 数を計算することで評価しているのが現状である。これは動物愛護の点からも、研究者の労力や研究費の点からも、正確性の点からも問題があると考えられる。そこで蛍光・発光物質を組み込んだ抗酸菌を小動物へ感染させ、IVIS (in vivo imaging system)と小動物用 CT スキャン装置で、サクリファイスする事なく経過観察を行う系を構築中である。

[深野華子、山本健太郎、吉田光範、星野仁彦]

14. 留置カテーテルに形成されるバイオフィルムに起因した全身播種性 NTM 症の治療法研究

一般的に NTM はマウス体内ではほとんど定着せず、時間とともに排除されてしまい、このことが治療法研究を困難にしている。そこで、マウス体内に留置したカテーテルを原発巣とすることで NTM 感染が持続する系を構築した。カテーテル周囲に形成された膿瘍を解析すると、壊死性の肉芽腫が確認され、最深部にはセルロースを主体とするバイオフィルムが形成されることが示された。

[山本健太郎、辻村祐佑、阿戸学]

IV. 抗酸菌の病原性と薬剤耐性に関する研究

1. 結核菌異物排出トランスポーターの構造と機能

これまでの研究により、結核菌 RND 型異物排出トランスポーターの一つである MmpL5 は MmpS5 存在下で三量体を形成し、ペダキリンやクロファジミンなどの結核治療薬を菌体内から排出することで結核菌の潜在的な薬剤耐性能を獲得することがわかった。そこで、MmpS5 と MmpL5 の直接的な結合を解析するため、各タンパク質を安定的に発現す

る系を構築した。これらのタンパク質を精製し、共沈させることで両者の結合を確かめる実験を行っている。

[山本健太郎、川岸郁朗(法政大)、横山武司(東北大)、阿戸学]

V. ブルーリ潰瘍および近似疾患に関する研究

1. *M. ulcerans* および *M. shinshuense* の分子進化解析・比較ゲノム解析・伝播感染経路推定

M. ulcerans によるブルーリ潰瘍は難治性の皮膚疾患である。また日本のブルーリ潰瘍 (“*M. ulcerans* subsp. *shinshuense*” 感染症) 症例を収集し、世界のブルーリ潰瘍原因菌との比較ゲノム研究、近縁菌 *M. marinum*, *M. pseudoshottsii* などマイコプラズマ産生抗酸菌との比較ゲノム研究を展開中である。*M. ulcerans* subsp. *shinshuense* の分岐年代や、系統特異的に保有している病原因子の存在が明らかになった。また、ブルーリ潰瘍の伝播感染経路を明らかにする目的で、ブルーリ潰瘍の多発地域である西アフリカ・ガーナ共和国と共同研究を開始し、ガーナ国内のブルーリ潰瘍患者居住区周辺の水系環境調査を展開中である。

[吉田光範、深野華子、宮本友司、西川洋平(早稲田大)、野田尚宏(産業技術総合研究所)、藤原永年(帝塚山大)、小椋義俊(久留米大)、林哲也(九州大)、竹山春子(早稲田大)、鈴木敏彦(東京医科歯科大)、星野仁彦]

VI. ハンセン病の社会疫学に関する研究

1. ハンセン病疫学の歴史的研究

日本におけるハンセン病の流行とその終焉への過程は未だ明らかではない。また、感染症対策としてのハンセン病政策がハンセン病の流行と終焉にどのような役割を果たしたのかも不明である。これらの事柄を明らかにするために、明治期末に始まる感染症対策としての日本のハンセン病政策が新規患者の減少にどのような影響を与えたのかを、日本と世界のハンセン病医学の医学史的研究、日本のハンセン病療養所の統計記録の解析、諸外国のハンセン病政策の研究、諸外国のハンセン病療養所の統計記録の解析などから検証している。

[森修一、阿戸学]

2. 近代のハンセン病学術誌の研究

1897年の「第一回国際らい会議」以降、世界ではハンセン病患者の隔離が進展したが、その学術的な背景、意思決定過程は未だ明らかではない。本研究では1897年の「第一回国際らい会議」以降の国際ハンセン病学術誌(LEPRA誌など)、和文医学雑誌(レプラ(日本癩学会雑誌))などを研究し、ハンセン病隔離政策の進展に医学がどのように関与したの

かを検証している。LEPRA誌および日本癩学会誌、国際らい会議録記録の目録化・デジタル化(PDF)も終了し、「近現代ハンセン病資料アーカイブス」(<https://www.archhdjp.jp/>)に掲載し、本HPをプラットフォームとして共同研究者とのデータ共有を進め、研究を進展させている。並行してLEPRA誌の翻訳作業を行っている。

[森修一、阿戸学、廣野義幸(東京大)]

3. ハンセン病近現代資料データベースの作成

ハンセン病の隔離政策は19世紀後半から20世紀にかけて公衆衛生政策として世界中で行われた。また、20世紀半ばからは隔離から開放医療への移行がWHO主導により行われたが、日本や米国では隔離政策が継続された。しかし、世界および日本におけるこれらのダイナミズムは未だ明らかでない。これまでの一般的研究は社会科学を主としたものであるが、非常に概念的な研究が多く、その実態は見えない。医学、公衆衛生政策、ハンセン病療養所OBなどの資料を中心に研究を行うと共に、収集した資料をデータベース化して公開し、ハンセン病隔離政策の進展と維持の要因を広く検証する事に寄与することを目的として、国立感染症研究所内に「国立感染症研究所ハンセン病資料デジタルアーカイブス」(内部データベース)の作成を継続した。また、「近現代ハンセン病資料アーカイブス」

(<https://www.archhdjp.jp/>)に「第1回日本癩学会発表論文集」、「第2回日本癩学会発表論文集」、「光田健輔論文集(全5巻)」、「珠を掘りつつ」、「東南アジアのらいを訪ねて(内田守)」、その他、200点を追加公開した。また、大島青松園資料のデジタル目録を完成し(約600点)、資料のデジタル化、データベース化を進めた。療養所の内部の様相を知る資料として『甲田の裾』(松丘保養園機関誌1931-2019年)のデジタルを完了し、HPへの公開(「甲田の裾電子図書室」)を行った。(<https://www.archhdjp.jp/koudanosuso/>)。国立療養所松丘保養園関連のハンセン病資料のデジタル化も進展し、入所者日記「菊池日記62年分」のデジタル化を終了し、デジタルデータベースを作成した。元松丘保養園園長の資料である「荒川巖デジタルアーカイブス」800点の公開を行った。

[森修一、阿戸学、廣野義幸(東京大)、川西健登(元国立療養所松丘保養園)、横山慎(国立療養所松丘保養園)、尾崎元昭(国立療養所長島愛生園)、野上玲子(国立療養所菊池恵楓園)、熊野公子(兵庫県立がんセンター)]

4. 日本におけるハンセン病開放医療に関する研究

日本のハンセン病隔離政策は1907年-1996年の89年間にわたり継続されたが、戦前・戦後を通じ開放医療を目指す

動きも活発であった。本研究では昭和 20 年代よりプロミン治療を中心として進展する開放医療の実態をハンセン病療養所 OB(医師、看護師、事務官)、厚生省 OB、社会復帰者(退所者)、入所者への調査から明らかにすると共に、戦後の療養所の実態の再検証を進め、療養所の役割を再考し、その維持の要因を検討した。また、日本の隔離政策を世界の開放医療(台湾、韓国、インド、香港、沖縄など)との比較研究から検証している。今年度は沖縄でのハンセン病医療援助の実態を明らかにし、戦後のハンセン病対策を検証した。

[森修一、阿戸学、尾崎元昭(国立療養所長島愛生園)、
廣野義幸(東京大)]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Nishimura-Tagui M, Hayama K, Fujita H, Miyamoto Y, Ishii N, Terui T. 2021. Disseminated *Mycobacterium massiliense* skin infection in an immunocompromised patient requiring long-term treatment. *J Dermatol.* 48(4): e201-e202. doi: 10.1111/1346-8138.15808.
- 2) Miyamoto Y, Tsukamoto Y, Maeda Y, Tamura T, Mukai T, Ato M, Makino M. 2021. Production of antibiotic resistance gene-free urease-deficient recombinant BCG that secretes antigenic protein applicable for practical use in tuberculosis vaccination. *Tuberculosis (Edinb).* 129: 102105. doi: 10.1016/j.tube.2021.102105.
- 3) Morokuma K, Matsumura T, Yamamoto A, Sakai A, Hifumi T, Ato M, Takahashi M. 2021. Evaluation of the stability of Yamakagashi (*Rhabdophis tigrinus*) Equine Antivenom after 20 years storage. *Trop Biomed.* 38(2): 111-118. doi: 10.47665/tb.38.2.042.
- 4) Nishiyama Y, Nishiyama T, Kanzaki S, Oishi N, Fujioka M, Yamada H, Ebisuno C, Kaiho M, Uwamino Y, Fukano H, Hoshino Y, Hasegawa N, Ogawa K. 2021. Three cases of otitis media caused by *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus*: Importance of medical treatment and efficacy of surgery. *J Infect Chemother.* 27(8): 1251-1257. doi: 10.1016/j.jiac.2021.04.012.
- 5) Namkoong H, Omae Y, Asakura T, Ishii M, Suzuki S, Morimoto K, Kawai Y, Emoto K, Oler AJ, Szymanski EP, Yoshida M, Matsuda S, Yagi K, Hase I, Nishimura T, Sasaki Y, Asami T, Shiomi T, Matsubara H, Shimada H, Hamamoto J, Jhun BW, Kim SY, Huh HJ, Won HH, Ato M, Kosaki K, Betsuyaku T, Fukunaga K, Kurashima A, Tettelin H, Yanai H, Mahasirimongkol S, Olivier KN, Hoshino Y, Koh WJ, Holland SM, Tokunaga K, Hasegawa N; Nontuberculous Mycobacteriosis and Bronchiectasis – Japan Research Consortium (NTM-JRC). 2021. Genome-wide association study in patients with pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Eur Respir J.* 58(2): 1902269. doi: 10.1183/13993003.02269-2019.
- 6) Oka K, Morioka H, Eguchi M, Sato Y, Tetsuka N, Iguchi M, Kanematsu T, Fukano H, Hoshino Y, Kiyoi H, Yagi T. 2021. Bursitis, Bacteremia, and Disseminated Infection of *Mycobacteroides* (*Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense*). *Intern Med.* 60(18): 3041-3045. doi: 10.2169/internalmedicine.6189-20.
- 7) Morimoto K, Ato M, Hasegawa N, Mitarai S. 2021. Population-based distribution of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* in Japan. *Microbiol Res.* 12(3): 739-743. doi:10.3390/microbiolres12030053.
- 8) Iwao Y, Mori S, Ato M, Nakata N. 2021. Simultaneous determination of *Mycobacterium leprae* drug resistance and single nucleotide polymorphism genotype using nested multiplex PCR with amplicon sequencing. *J Clin Microbiol.* 59(10): e0081421. doi: 10.1128/JCM.00814-21.
- 9) Okamura T, Shimizu Y, Asaka MN, Kanuma T, Tsujimura Y, Yamamoto T, Matsuo K, Yasutomi. 2021. Long-term protective immunity induced by an adjuvant-containing live-attenuated AIDS virus. *NPJ Vaccines.* 6(1): 124. doi: 10.1038/s41541-021-00386-5.
- 10) Sando Y, Morioka H, Sugawara K, Arisawa Y, Fukano H, Hoshino Y. 2021. A case of facial skin ulcer caused by *Mycolicibacterium mageritense* after tennis ball bruising. *Int J Infect Dis.* 114: 55-57. doi: 10.1016/j.ijid.2021.10.042.
- 11) Sameshima T, Maeda Y, Mukai T, Goto M. 2021. Altered cytokine profiles in relapsed paucibacillary leprosy: a case report. *BMC Infect Dis.* 21(1): 1155. doi: 10.1186/s12879-021-06836-8.
- 12) Fukano H, Terazono T, Hirabayashi A, Yoshida M, Suzuki M, Wada S, Ishii N, Hoshino Y. 2021. Human pathogenic *Mycobacterium kansasii* (former subtype I) with zoonotic potential isolated from a diseased indoor pet cat, Japan. *Emerg Microbes Infect.* 10(1): 220-222. doi: 10.1080/22221751.2021.1878935.
- 13) Maruyama F, Komatsu T, Ohya K, Ota A, Nishiuchi Y, Yano H, Matsuo K, Odoi JO, Suganuma S, Sawai K, Hasebe A, Asai T, Yanai T, Fukushi H, Wada T, Yoshida S, Arikawa K, Ito T, Kawai M, Ato M, Baughn AD, Iwamoto T. 2021. Genomic features of *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* isolated from pigs in Japan. *GigaByte.* <https://doi.org/10.46471/gigabyte.33>
- 14) Park JH, Yamaguchi T, Ouchi Y, Koide K, Pachanon R, Chizimu JY, Mori S, Kim H, Mukai T, Nakajima C, Suzuki Y. 2021. Interaction of Quinolones Carrying New R1 Group with *Mycobacterium leprae* DNA Gyrase. *Microb Drug Resist.* 27(12): 1616-1623. Doi: 10.1089/mdr.2020.0408.

- 15) Arimura Y, Minato Y, Wada T, Nakayama M, Ryumon A, Hirata N, Nakajima C, Suzuki Y, Ato M, Kobayashi K, Ohara N, Iida S, Ohara N. 2022. Attempt of thyX gene silencing and construction of a thyX deleted clone in a *Mycobacterium bovis* BCG. *Microbiol Immunol.* 66(1): 10-14. doi: 10.1111/1348-0421.12944.
- 16) Hifumi T, Sakai A, Yamamoto A, Morokuma K, Otani N, Takahashi M, Ato M. 2022. *Rhabdophis tigrinus* (Yamakagashi) Bites in Japan Over the Last 50 Years: A Retrospective Survey. *Front Public Health.* 9: 775458. doi: 10.3389/fpubh.2021.775458.
- 17) Yoshida Y, Fukano H, Suzuki M, Hoshino Y. Complete Genome Sequence of *Mycobacterium fortuitum* subsp. *fortuitum* JCM 6387, a Type Strain of Human-Pathogenic Mycobacteria Showing Inducible Macrolide Resistance. *Microbiol Resour Announc.* 11(4): e0006022. doi: 10.1128/mra.00060-22. Epub 2022 Mar 31.

2. 和文発表

- 1) 吉田光範、深野華子、星野仁彦。迅速発育性抗酸菌の検査法。Medical Technology. 50(3): 257-263, 2022.

II. 学会発表

1. 国際学会

なし

2. 国内学会

- 1) 柴田岳彦、高橋宜聖、阿戸学、伊藤利洋、中村茂樹 RS ウイルス感染に伴い誘導される Gas6/Axl シグナルは二次性細菌感染を容易にする。第 61 回日本呼吸器学会学術講演会、2021 年 4 月、東京・WEB ハイブリッド開催
- 2) 宇野俊介、朝倉崇徳、森本耕三、上養義典、西村知泰、星野仁彦、長谷川直樹 成人における非結核性抗酸菌症の依存症検索:レセプトデータ解析。第 95 回日本感染症学会学術講演会、2021 年 5 月、横浜・WEB ハイブリッド開催
- 3) 森修一、北原誠、阿戸学 草津湯之沢ハンセン病自由療養地と日本のハンセン病隔離政策の進展について。第 94 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2021 年 5 月、WEB
- 4) 森山一隆、岸田友美、阿戸学、森修一 「ハンセン病文庫友の会」の啓発活動に関する研究。第 94 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2021 年 5 月、WEB
- 5) 宮本友司、前田百美、吉田光範、鈴木仁人、阿戸学 Rifampicin 存在下におけるらい菌の遺伝子発現動態解析。第 94 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2021 年 5 月、WEB
- 6) 前田百美、鈴木定彦、宮本友司、松岡正典、阿戸学、向井徹 ハンセン病患者の血清診断法の開発:ザンビア共和国にて調査。第 94 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2021 年 5 月、WEB
- 7) 向井徹、前田百美、宮本友司、松岡正典、Habeenzu C、鈴木定彦 ザンビア共和国西部州におけるハンセン病検診。第 94 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2021 年 5 月、WEB
- 8) 深野華子、有川健太郎、吉田光範、于連升、鈴木仁人、岩本朋忠、星野仁彦 地域特異性の高い *Mycobacterium shigaense* のロングリードシーケンサーを使用した比較解析。第 96 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会・学術講演会、2021 年 6 月、WEB
- 9) 藤原永年、中屋慎、山田博之、前田伸司、山本三郎、深野華子、吉田光範、星野仁彦、宮本友司 *Mycobacterium marinum* および近縁抗酸菌の脂質生化学的特徴。第 96 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会・学術講演会、2021 年 6 月、WEB
- 10) 吉川未雪、六戸大樹、相樂千尋、中野創、澤村大輔、阿戸学、佐藤晴香、堀江咲織、矢島晴美 左下肢に病変が多発したブルーリ潰瘍の 1 例。第 85 回日本皮膚科学会東部支部学術大会、2021 年 9 月、札幌・WEB ハイブリッド開催
- 11) 宮寺 浩子、吉山崇、永井英明、星野仁彦 HLA クラス II 提示ペプチド解析手法の開発と評価。第 49 回日本臨床免疫学会総会、2021 年 10 月、東京・WEB ハイブリッド開催
- 12) 大木仁、吉田光範、深野華子、塩沢綾子、高崎仁、猪坂英里奈、安藤ほなみ、本橋亜耶乃、守屋任、黒川正美、目崎和久、荘司路、星野仁彦、大曲貴夫 KANEKA DNA Chromatography MABC/erm(41)の性能評価と薬剤感受性結果。第 33 回日本臨床微生物学会・総会・学術集会、2022 年 1 月、仙台
- 13) 小迫卓矢、坂上伸哉、永井邦子、鹿住祐子、吉田光範、深野華子、星野仁彦 DNA Chromatography による「*Mycobacterium abscessus* complex」の亜種とマクロライド誘導耐性の迅速判別。第 33 回日本臨床微生物学会・総会・学術集会、2022 年 1 月、仙台
- 14) 古野肇、皿谷健、春日啓介、斎藤正興、野田晃成、石川周成、麻生純平、小林史、三倉直、小田未来、石田学、本多紘二郎、中本啓太郎、田村仁樹、深野華子、

星野仁彦、荒木光二、高田佐織、石井晴之 *M. kumamotonense* と *Mycobacterium intracellulare/chimeraecomplex* の共感染の一例。第 181 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会関東支部学会・第 248 回日本呼吸器学会関東地方会合同学会、2022 年 2 月、東京・WEB ハイブリッド開催

- 15) 阿戸学、松村隆之 Development of antibodies for the treatment of bacterial infectious diseases: present and future. 第 95 回日本細菌学会総会、2022 年 3 月、WEB
- 16) 岩尾泰久、森修一、阿戸学、中田登 NGS を併用した Nested Multiplex PCR によるらい菌の薬剤耐性および型別の迅速同定法。第 95 回日本細菌学会総会、2022 年 3 月、WEB
- 17) 本田尚子、佐藤法仁、中山真彰、松村隆之、関塚剛史、黒田誠、阿戸学、小林和夫、石井孝司、大原直也 Streptomycin dependent *Mycobacterium bovis* BCG possessing a 513 cytosine insertion in 16S rRNA gene. 第 95 回日本細菌学会総会、2022 年 3 月、WEB
- 18) 星野仁彦、吉田光範、西川洋平、鈴木仁人、深野華子、竹山春子、鈴木敏彦 A distribution survey of environmental microbiome by single-cell genomics. 第 95 回日本細菌学会総会、2022 年 3 月、WEB
- 19) 藤原永年、中崇、綾田稔、宮本友司、山本三郎、前田伸司 非結核性抗酸菌の形態に影響する糖ペプチド脂質抗原の発現と宿主応答機序。第 95 回日本細菌学会総会、2022 年 3 月、WEB